




SACCHARIDE LIBRARY

Patent number: DE19642751
Publication date: 1998-04-23
Inventor: WIESLER MANFRED DIPL CHEM PROF (DE); MIER
WALTER DIPL CHEM (DE); KLIEM CHRISTIAN DIPL
CHEM (DE); MENZLER STEFAN DIPL CHEM (DE)
Applicant: DEUTSCHES KREBSFORSCH (DE)
Classification:
- international: C07H15/00; A61K31/70
- european: C07H3/06; C07H21/00C2
Application number: DE19961042751 19961016
Priority number(s): DE19961042751 19961016

Also published as:

 WO9816536 (A1)
 EP0934327 (A1)
 US2003119051 (A1)

Report a data error here

Abstract of DE19642751

The invention relates to a saccharide library with different saccharide-containing molecules, in which each of the molecules comprises a nuclear molecule with at least two functional groups and at least two saccharides. The invention also relates to the production of such a library and its use.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

Family list

5 family members for:

WO9816536

Derived from 5 applications.

[Back to WO9816536](#)

- 1 **SACCHARIDE LIBRARY**
Publication info: **DE19642751 A1** - 1998-04-23
- 2 **SACCHARIDE LIBRARY**
Publication info: **EP0934327 A1** - 1999-08-11
- 3 **SACCHARIDE LIBRARY**
Publication info: **JP2001502672T T** - 2001-02-27
- 4 **SACCHARIDE LIBRARY**
Publication info: **US2003119051 A1** - 2003-06-26
- 5 **SACCHARIDE LIBRARY**
Publication info: **WO9816536 A1** - 1998-04-23

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

HJ



⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 196 42 751 A 1**

⑥ Int. Cl.⁶:
C 07 H 15/00
A 61 K 31/70

⑲ Aktenzeichen: 196 42 751.7
⑳ Anmeldetag: 16. 10. 96
㉑ Offenlegungstag: 23. 4. 98

DE 196 42 751 A 1

⑦ Anmelder:
Deutsches Krebsforschungszentrum Stiftung des
öffentlichen Rechts, 69120 Heidelberg, DE

⑧ Vertreter:
Patentanwälte Dr. Bernard Huber, Dr. Andrea
Schüßler, 81825 München

⑬ Erfinder:
Wießler, Manfred, Dipl.-Chem. Prof. Dr., 69126
Heidelberg, DE; Mier, Walter, Dipl.-Chem., 64673
Zwingenberg, DE; Kliem, Christian, Dipl.-Chem.,
64646 Heppenheim, DE; Menzler, Stefan,
Dipl.-Chem., 69126 Heidelberg, DE

⑭ Entgegenhaltungen:

DE	43 28 637 A1
WO	95 21 850
WO	95 18 814
WO	95 03 315
WO	94 19 360

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑮ Saccharid-Bibliothek

⑯ Die Erfindung betrifft eine Saccharid-Bibliothek mit
verschiedenen Saccharid-enthaltenden Molekülen, wobei
die Moleküle jeweils ein Kernmolekül mit mindestens
zwei funktionellen Gruppen und mindestens zwei Saccha-
riden umfassen. Ferner betrifft die Erfindung die Herstel-
lung einer solchen Bibliothek und ihre Verwendung.

DE 196 42 751 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Saccharid-Bibliothek, Verfahren zur Herstellung einer solchen sowie ihre Verwendung.

- Seit einiger Zeit wird daran gedacht, Wirkstoffe, z. B. Therapeutika, auf Saccharid-Basis bereitzustellen. Dies trifft insbesondere zu, wenn die Wirkstoffe Agonisten bzw. Antagonisten von Zell-Rezeptoren sein sollen. Bisher ist es allerdings äußerst schwierig, Wirkstoffe auf Saccharid-Basis bereitzustellen, d. h. solche zu finden, die exakt mit Zielproteinen, z. B. Rezeptoren, reagieren.

Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, ein Mittel bereitzustellen, mit dem Wirkstoffe auf Saccharid-Basis gefunden werden können.

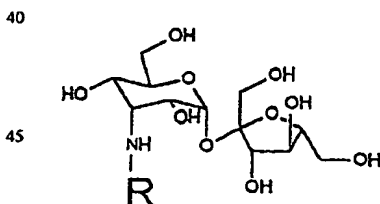
- Erfindungsgemäß wird dies durch die Gegenstände in den Patentansprüchen erreicht.

Gegenstand der Erfindung ist somit eine Saccharid-Bibliothek mit verschiedenen Saccharid-enthaltenden Molekülen, wobei die Saccharid-enthaltenden Moleküle jeweils ein Kernmolekül mit mindestens zwei funktionellen Gruppen und mindestens zwei Sacchariden umfassen.

- Der vorstehende Ausdruck "Saccharid-Bibliothek" bedeutet eine Vielzahl, z. B. mindestens 6, vorzugsweise mindestens 20, besonders bevorzugt mindestens 50 und am meisten bevorzugt mindestens 100, von verschiedenen Saccharid-enthaltenden Molekülen. Diese Moleküle können ungebunden oder an einen Träger gebunden vorliegen. Als Träger sind alle Matrices geeignet, die in der Festphasenchemie verwendet werden, wie Festphasen auf der Basis von Polystyrol, Polyethylenglykol, Kieselgur, CPC (controlled pore ceramics), Cellulose und Glas.

- Der vorstehende Ausdruck "Kernmolekül mit mindestens zwei funktionellen Gruppen" umfaßt aliphatische Verbindungen, die mindestens zwei, insbesondere 3, 4, 5 oder 6, funktionelle Gruppen z. B. Hydroxygruppen, Aminogruppen, Carbonsäuregruppen, Metall-organische Gruppen und/oder Halogenidgruppen, aufweisen. Die funktionellen Gruppen können gleich oder verschieden voneinander sein. Beispiele von Kernmolekülen sind cyclische Aliphate. Vertreter dieser sind C₆-Cykloalkane, wie Trihydroxycykloalkane, z. B. 1,3,5-Trihydroxycykloalkane, insbesondere 1,3,5-Trihydroxycyclohexan, Inositol, insbesondere myo-Inositol, und C₅-Cykloalkane, wie Tri- und Tetrahydroxycyclopentane, sowie Derivate davon. Ferner sind Kernmoleküle heterocyclische Hydroxyverbindungen. Desweiteren sind Kernmoleküle aliphatische Amine, wie Triamine, insbesondere Methylentriamine, und Pentaerythrit. Besonders bevorzugte Kernmoleküle sind in Fig. 1 dargestellt. Keine Kernmoleküle im Sinn der Erfindung sind Steroide, Cholsäuremethylester und Saccharide.

- Der vorstehende Ausdruck "Saccharid" umfaßt Saccharide jeglicher Art in allen stereoisomeren und enantiomeren Formen, insbesondere Monosaccharide, z. B. Pentosen und Hexosen, wie α - und β -D-Glukose und α - und β -D-Mannose, sowie Di-, Tri- und Oligosaccharide. Als Saccharide gelten hier auch Inositol, ganz besonders optisch aktive Derivate von myo-Inositol und Quebrachitol, z. B. aus Galactinolen, sowohl aus pflanzlichen Quellen, wie Zuckerrüben, als auch aus Milchprodukten, oder durch enzymatische Enantiomerentrennung gewonnene Derivate. Ferner sind Saccharide Glykokonjugate. Diese können Konjugate von Sacchariden mit Peptiden, Heterocyklen und anderen Kohlehydraten sein. Ein Beispiel von Glykokonjugaten ist Z1-Z10, ein Gemisch von 10 Glykokonjugaten. Bei den Verbindungen Z1-Z10 handelt es sich um in der Natur vorkommende Glycopeptide, Glycoproteine und Lipopolysaccharide. Alle diese Verbindungen sind wegen ihrer Rolle in verschiedenen immunologischen Prozessen von großem biologischen Interesse. Ein Beispiel einer solchen ist



- wobei R Aminosäuren, z. B. Asparaginsäure, Lysin, Glycin, Alanin, etc. oder Fettsäuren bedeutet. Als Saccharide werden auch Derivate vorstehender Saccharide, wie mit Schutzgruppen, z. B. Benzyl, geschützte Saccharide und/oder mit funktionellen Gruppen, wie Aminogruppen, Phosphatgruppen oder Halogenidgruppen, modifizierte Saccharide, verstanden. Vorstehende Saccharide können natürlich vorkommen oder synthetisch hergestellt werden. Vorzugsweise weist ein Saccharid-enthaltendes Molekül 3, 4, 5 oder 6 Saccharide auf. Die Saccharide können gleich oder verschieden voneinander sein. Auch können im Saccharid-enthaltenden Molekül mehrere der Saccharide gleich sein und eines oder mehrere der restlichen Saccharide sich davon unterscheiden. Beispielsweise kann ein Saccharid ein Di-, Tri-, oder Oligosaccharid sein und die restlichen sind z. B. ein Monosaccharid. Dies wird als Saccharid-Hintergrundbibliothek bezeichnet (vgl. Fig. 3). Die Bindung der Saccharide an das Kernmolekül kann an dessen funktionelle Gruppen erfolgen. Vorzugsweise geschieht dies unter Ausbildung einer O-glykosidischen Bindung.

- In einer bevorzugten Ausführungsform liegt zwischen dem Kernmolekül und einem bis maximal allen der Saccharide ein Spacer vor. Beispiele eines solchen sind aliphatische Verbindungen, wie Alkane. Auch kann der Spacer eine ungesättigte aliphatische Verbindung sein. Der Spacer weist vorzugsweise 3 bis 10 C-Atome auf. Ferner kann der Spacer an die funktionellen Gruppen des Kernmoleküls und/oder der Saccharide gebunden sein. Liegen mehrere Spacer vor, dann können diese gleich oder verschieden voneinander sein.

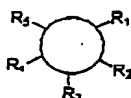
- Vorzugsweise weist ein in der erfindungsgemäßen Bibliothek vorliegendes Saccharid-enthaltendes Molekül eine organische Verbindung auf. Diese kann an das Kernmolekül und/oder an eines oder mehrere der Saccharide gebunden sein. Beispiele von organischen Verbindungen sind Alkane mit einer funktionellen Gruppe, z. B. einem Halogen, wie Brom, einer Hydroxy-, Azido- und/oder Amino-Gruppe, oder Alkene, insbesondere mit endständiger Doppelbindung. Die Al-

kene können auch vorstehende funktionelle Gruppen aufweisen. Vorzugsweise hat vorstehende organische Verbindung 3 bis 10 C-Atome. Ferner können von der organischen Verbindung eine oder mehrere vorliegen. Bei mehreren können diese gleich oder verschieden voneinander sein. Mit den organischen Verbindungen ist es z. B. möglich, das Saccharid-enthaltende Molekül an einen Träger zu binden und/oder Farbstoffe, magnetische Partikel und/oder andere Komponenten an das Saccharid-enthaltende Molekül zu binden.

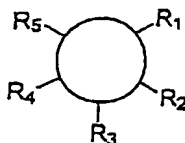
Die Komponenten der Saccharid-enthaltenden Moleküle sind als Edukte dargestellt. In den Saccharid-enthaltenden Molekülen liegen sie jedoch in derivatisierter Form vor.

Erfindungsgemäß wird auch ein Verfahren zur Herstellung vorstehender Saccharid-Bibliotheken bereitgestellt. In diesem Verfahren werden die einzelnen Komponenten, d. h. Kernmoleküle, Saccharide, ggf. Linker, ggf. organische Verbindung und ggf. Träger kovalent miteinander verbunden.

Beispielsweise wird ein an einen Träger gebundenes Kernmolekül bereitgestellt, bei dem die funktionellen Gruppen Schutzgruppen aufweisen. Die Schutzgruppen können orthogonale Schutzgruppen sein. Diese Schutzgruppen zeichnen sich dadurch aus, daß sie einzeln (selektiv), d. h. nacheinander, von einem Molekül bei Anwesenheit anderer Schutzgruppen abgespalten werden können, ohne daß diese anderen Schutzgruppen durch die Abspaltungsbedingungen beeinflusst werden. Beispiele solcher Schutzgruppen sind Acyl-Gruppen, wie Benzoyl, Acetyl und Chloracetyl, Benzyl-Gruppen und Silyl-Gruppen. Der Fachmann weiß, wie sie selektiv abgespalten werden können. Von diesen Schutzgruppen wird eine abgespalten. Anschließend wird mit einem Saccharid oder einem Gemisch von Sacchariden umgesetzt, so daß die Saccharide an die funktionelle Gruppe gebunden werden. Dann wird die nächste Schutzgruppe selektiv abgespalten, und die Umsetzung wird wiederholt. Dabei kann ein neues Saccharid, ein neues Gemisch von Sacchariden oder das in vorstehendem Schritt verwendete Saccharid oder Gemisch von Sacchariden verwendet werden. Diese Reaktionen können wiederholt werden, bis alle gewünschten funktionellen Gruppen des Kernmoleküls ein Saccharid aufweisen. Schließlich können die erhaltenen Saccharid-enthaltenden Moleküle vom Träger und, wenn es gewünscht wird, die ggf. an den Sacchariden vorliegenden Schutzgruppen abgespalten werden. Auf diese Weise werden erfindungsgemäße Saccharid-Bibliotheken erhalten. Werden als Saccharide in den einzelnen Schritten nur eine Art von Sacchariden eingesetzt, dann wird auch nur eine Art von Saccharid-enthaltenden Molekülen erhalten. Diese können mit davon verschiedenen Saccharid-enthaltenden Molekülen zu einer Saccharid-Bibliothek gemischt werden. Werden in vorstehender Reaktion Gemische von Sacchariden eingesetzt, so erhält man eine Kombination von verschiedenen Saccharid-enthaltenden Molekülen (= Saccharid-Bibliothek). Dies kann am Beispiel eines festphasengekoppelten Inositols wie folgt dargestellt werden:

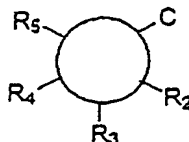
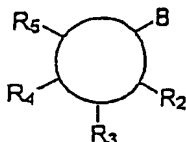
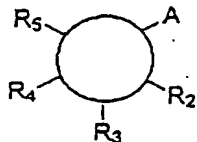


Festphase, an welches Inositol gebunden ist: R_1 - R_5 : orthogonale Schutzgruppen
A, B, C: 3 verschiedene Saccharide, die an die Festphase gekoppelt werden können



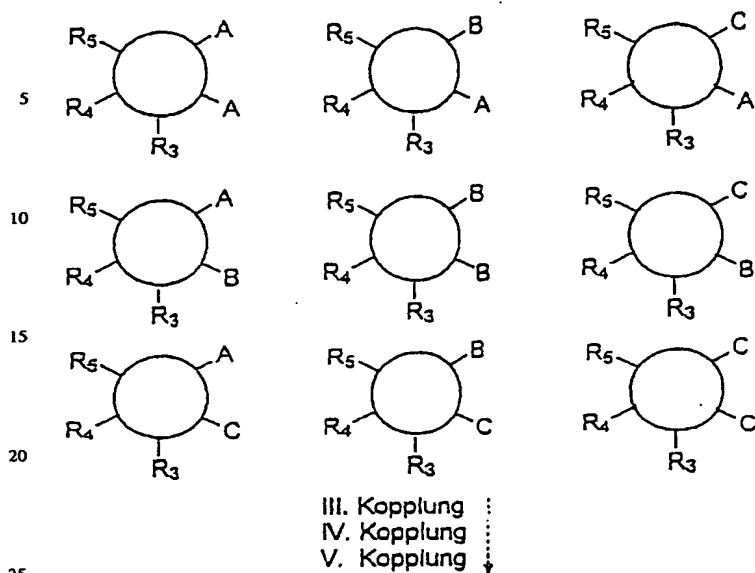
I. Kopplung

1. Selektive Abspaltung von R_1
2. Kopplung mit einer Mischung von A, B und C



II. Kopplung

1. Selektive Abspaltung von R_2
2. Kopplung mit einer Mischung von A, B und C



Die Zahl der unterschiedlichen Bibliotheksbausteine nach 5 Kopplungen (wie oben dargestellt) ergibt sich dann nach der allgemein gültigen Formel:

$$Z = M^F$$

Z = Zahl der unterschiedlichen Bibliotheksbausteine; M = Zahl der unterschiedlichen Saccharidspezies, die als Gemisch zur Kopplung an den Zentralbaustein eingesetzt werden (hier: 2 unterschiedliche Monosaccharide); F = Zahl der Funktionalitäten des Zentralbausteins (OH-, NH₂-Gruppen . . . , hier: 5 OH-Gruppen).

$$Z = 3^5 = 243.$$

Wie vorstehend beschrieben können an das Kernmolekül z. B. Monosaccharide gebunden werden. Diese können gleich oder verschieden voneinander sein. Eines dieser Monosaccharide weist eine zur Bindung mit einem anderen Saccharid fähige Gruppe auf, z. B. eine Acetyl-Gruppe. An diese Stelle wird dann ein von den bereits gebundenen Sacchariden verschiedenes Saccharid gebunden. Schließlich können die erhaltenen Saccharid-enthaltenden Moleküle vom Träger und, denn es gewünscht wird, die ggf. an den Sacchariden vorliegenden Schutzgruppen abgespalten werden. Auf diese Weise kann eine Saccharid-Hintergrundbibliothek erhalten werden.

Die Glycosidierung eines Kernmoleküls, wie es in den Fig. 2-4 beschrieben ist, kann chemisch und enzymatisch erfolgen. Bei der letzteren wird ausgenutzt, daß Glycosidasen Monosaccharide von aktivierten Donorsacchariden (Nitrophenylglycoside, Glycale, Glycosylfluoride, Disaccharide etc.) auf geeignete Akzeptoren übertragen können (Transglycosidierung). Die dabei erhaltenen Glycoside sind anomerrein. Durch ein Kreislaufverfahren, in dem das Kernmolekül kontinuierlich mit einer Lösung von Glycosidase und Donorzucker behandelt wird, kann annähernd quantitativer Umsatz erreicht werden. Glycosidasen mit breiter Donorspezifität sind in Form der kombinatorischen Batch-Synthese einsetzbar. Ein Kernmolekül wird z. B. mit einer Glycosidase und einem Gemisch verschiedener Donorzucker umgesetzt. Man erhält dabei eine Saccharid-Bibliothek, deren Zusammensetzung u. a. von der Spezifität des Enzyms und der Reaktivität der Donorzucker bestimmt wird. Die zur enzymatischen Bindung von Sacchariden an Kernmoleküle geeignete Verfahren und hierzu notwendige Materialien sind dem Fachmann bekannt.

Erfindungsgemäße Saccharid-Bibliotheken zeichnen sich dadurch aus, daß sie eine Vielzahl unterschiedlicher Saccharid-enthaltender Moleküle bereitstellen. Ferner sind erfindungsgemäße Saccharid-Bibliotheken, insbesondere deren Kernmoleküle, gegen Abbau durch Glukosidase stabil.

Daher eignen sich erfindungsgemäße Saccharid-Bibliotheken bestens für ein Screening-Verfahren, mit dem aus der Saccharid-Bibliothek spezifische Wirkstoffe herausgefischt werden können. Dabei kann wie folgt vorgegangen werden: Bei der Entwicklung eines Wirkstoffs auf Saccharid-Basis, welcher z. B. spezifisch mit einem bekannten Rezeptor reagiert, wird man z. B. die Affinitätschromatographie anwenden. Dazu wird der bekannte Rezeptor immobilisiert, z. B. an einer Festphase. Durch Auftragen der Saccharid-Bibliothek auf diese Festphase werden nur jene Saccharid-enthaltenden Moleküle zurückgehalten, die an den Rezeptor binden. Alle anderen Saccharid-enthaltenden Moleküle werden abgetrennt. Anschließend werden alle bindenden Saccharid-enthaltenden Moleküle eluiert, z. B. durch Erhöhung der Salzkonzentration des Lösungsmittels, und dann analysiert. Günstig kann es sein, die Analyse schon bei der Bibliothekssynthese zu berücksichtigen. Dies kann z. B. dadurch erfolgen, daß nicht, wie vorstehend beschrieben, eine vollständige Bibliothek eingesetzt wird, sondern durch geschickte Aufteilung des Syntheschemas eine Gruppierung unterschiedlicher Teilbibliotheken erhalten wird, die dann eingesetzt wird. Teilbibliotheken können z. B. auf folgende Weise erhalten werden: Nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren wird nach der selektiven Abspaltung einer Schutzgruppe (R₁) die

Kopplung mit den Komponenten A, B und C getrennt durchgeführt. Es ergeben sich somit drei Töpfe, die sich jeweils durch das erste Saccharid unterscheiden. Jeder dieser drei Töpfe wird nun weiter, jedoch getrennt bearbeitet. Am Ende liegen dann drei verschiedene Teilbibliotheken vor, die getrennt für das Screening eingesetzt werden können. Je nachdem, in welchem Topf der aktivste Wirkstoff ist, kann die entsprechende Teilbibliothek erneut aber weiter differenziert dargestellt werden. Auf diese Weise kann der Strukturbeweis für den aktivsten Wirkstoff geführt werden.

5

Kurze Beschreibung der Zeichnung

Fig. 1 zeigt bevorzugte Kernmoleküle,

Fig. 2 zeigt die Herstellung einer Saccharid-Bibliothek mit einem Triamin als Kernmolekül,

10

Fig. 3 zeigt die Herstellung einer Saccharid-Hintergrundbibliothek und

Fig. 4 zeigt die Herstellung einer Saccharid-Bibliothek mit einem Inosit als Kernmolekül.

Patentansprüche

15

1. Saccharid-Bibliothek mit verschiedenen Saccharid-enthaltenden Molekülen, wobei die Moleküle jeweils ein Kernmolekül mit mindestens zwei funktionellen Gruppen und mindestens zwei Sacchariden umfassen.

2. Saccharid-Bibliothek nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Kernmolekül ein cyclischer Aliphath ist.

3. Saccharid-Bibliothek nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der cyclische Aliphath ein C₆- oder C₅-Cykloalkan ist.

4. Saccharid-Bibliothek nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das C₆-Cykloalkan ein Trihydroxycyclohexan, ein Inosit oder ein Derivat von diesen ist.

5. Saccharid-Bibliothek nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß die funktionellen Gruppen Hydroxygruppen, Aminogruppen, Carbonsäuregruppen, Metall-organische Gruppen und/oder Halogenidgruppen sind.

25

6. Saccharid-Bibliothek nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß die Saccharide ein Mono-, Di-, Tri- und/oder Oligosaccharid, ein Inosit und/oder ein Derivat von diesen sind.

7. Saccharid-Bibliothek nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Monosaccharid Glukose oder Mannose ist.

30

8. Saccharid-Bibliothek nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, daß das Saccharid-aufweisende Molekül 3, 4, 5 oder 6 Saccharide aufweist.

9. Saccharid-Bibliothek nach einem der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, daß die Saccharide gleich oder verschieden voneinander sind.

10. Saccharid-Bibliothek nach einem der Ansprüche 1-9, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen dem Kernmolekül und einem bis maximal allen Sacchariden ein Spacer vorliegt.

35

11. Saccharid-Bibliothek nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Spacer eine aliphatische Verbindung ist.

12. Saccharid-Bibliothek nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Spacer 3 bis 10 C-Atome aufweist,

40

13. Saccharid-Bibliothek nach einem der Ansprüche 1-12, dadurch gekennzeichnet, daß das Saccharid-enthaltende Molekül eine organische Verbindung aufweist.

14. Saccharid-Bibliothek nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Verbindung ein Alkan mit einer funktionellen Gruppe und/oder ein Alken ist.

15. Saccharid-Bibliothek nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die funktionelle Gruppe ein Halogen, eine Hydroxy-, eine Azido- und/oder eine Amino-Gruppe ist.

45

16. Saccharid-Bibliothek nach einem der Ansprüche 13-15, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Verbindung 3 bis 10 C-Atome aufweist.

17. Saccharid-Bibliothek nach einem der Ansprüche 13-16, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere organische Verbindungen vorliegen.

50

18. Verfahren zur Herstellung einer Saccharid-Bibliothek nach einem der Ansprüche 1-17, dadurch gekennzeichnet, daß das Kernmolekül, die Saccharide, ggf. der Linker und ggf. die organische Verbindung kovalent miteinander verbunden werden.

19. Verwendung einer Saccharid-Bibliothek nach einem der Ansprüche 1-18 zum Ermitteln von Wirkstoffen gegen Zielproteine.

55

20. Verwendung nach Anspruch 19, wobei die Zielproteine Rezeptoren sind.

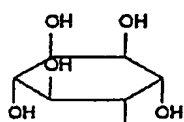
Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

60

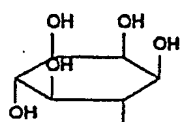
65

- Leerseite -

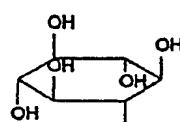
Cyclohexan-Derivate (Isomere und Derivate vom Inositol)



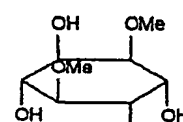
chiro-Inositol



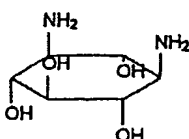
myo-Inositol



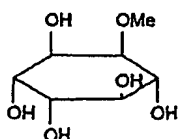
scylo-Inositol



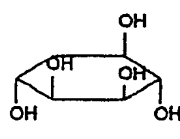
Pinpollitol



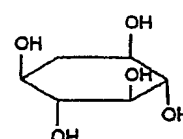
Streptamin



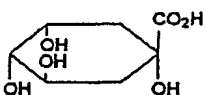
Quebrachitol



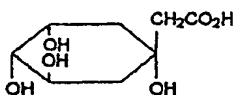
proto-Quercitol



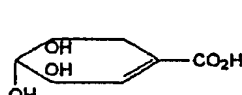
scylo-Quercitol



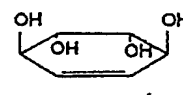
Chinasäure



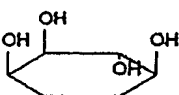
homo-Chinasäure



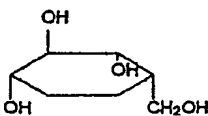
Shikimisäure



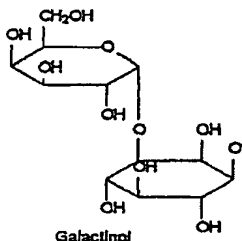
Conduritol A



Conduritol B

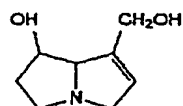


Validatol

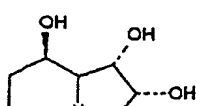


Galactinol

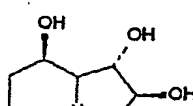
Heterocyclische Hydroxyverbindungen



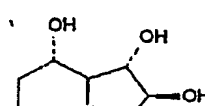
Base von Pyrrolizidin-Alkaloiden



Swainsonin



Glc-Swainsonin



Ido-Swainsonin

FIG. 1

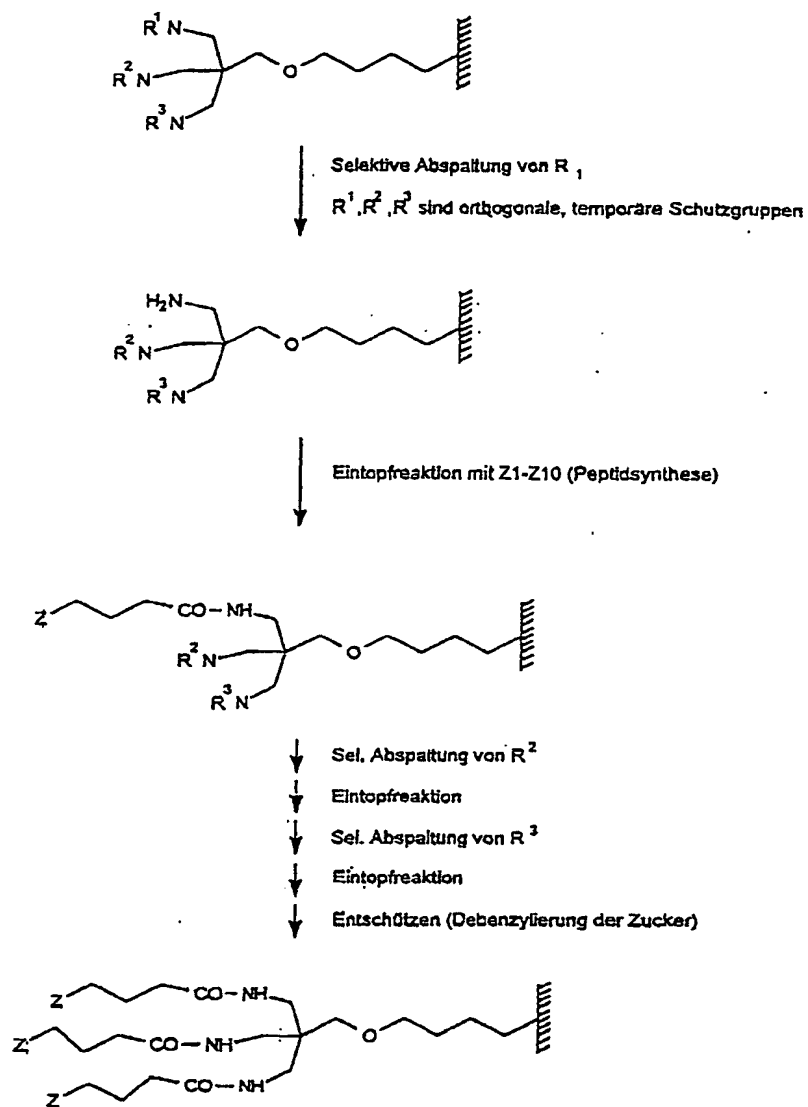


FIG. 2

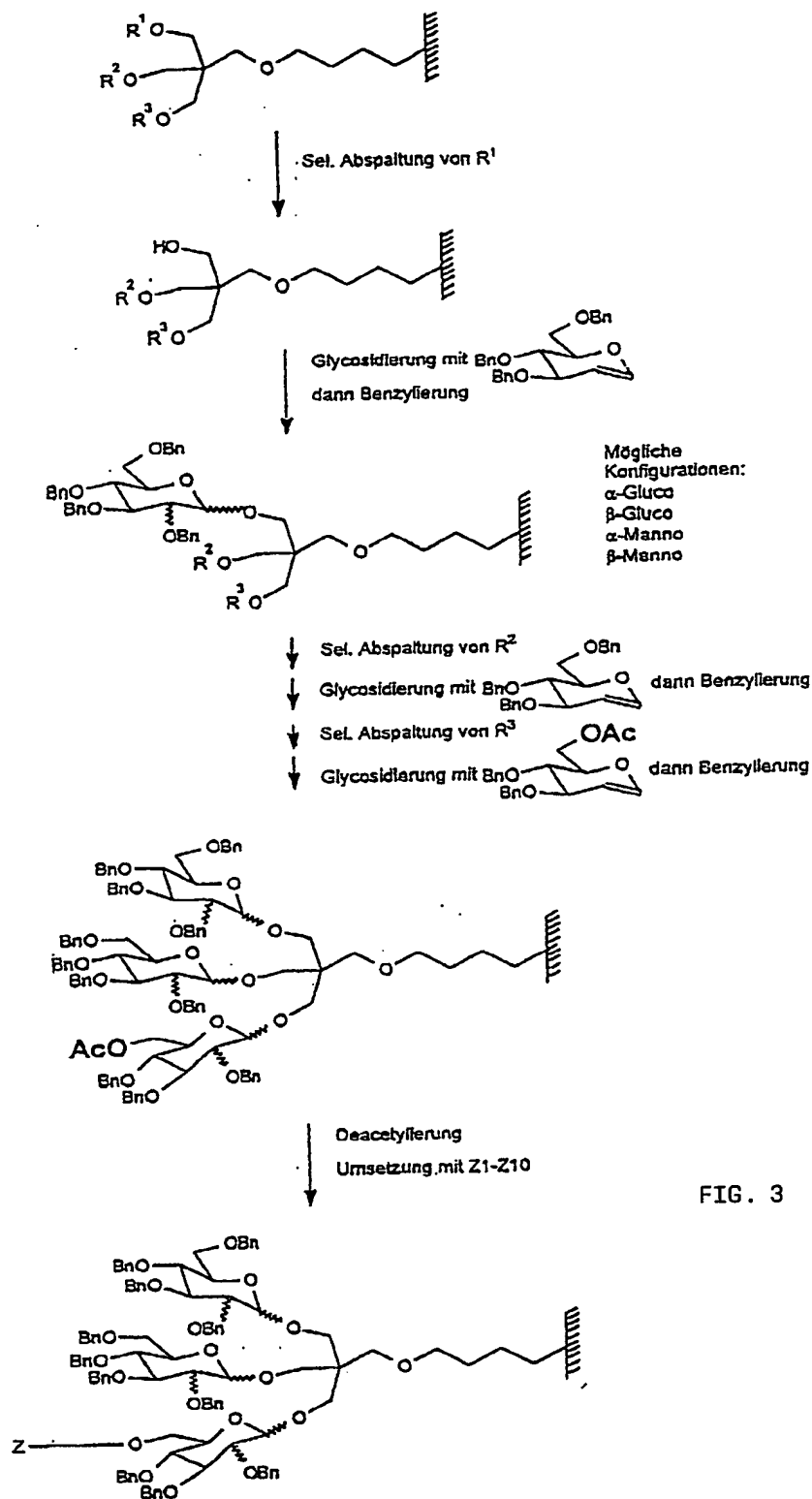


FIG. 3

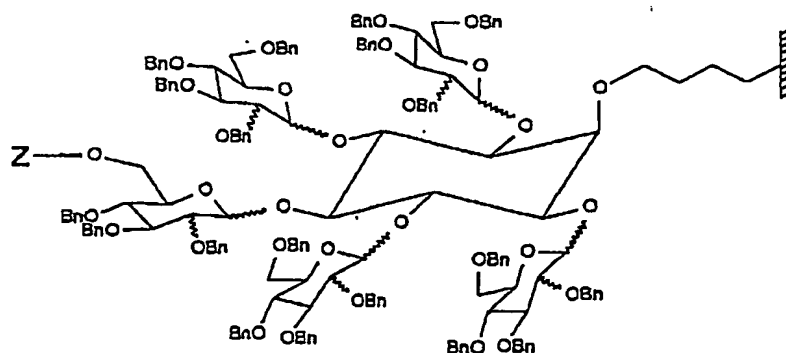
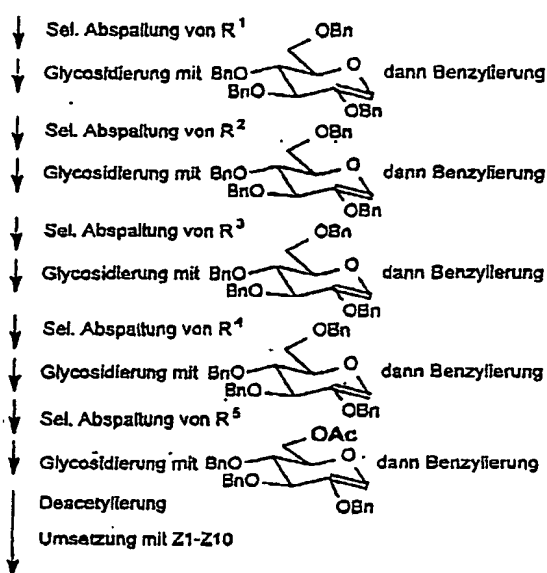
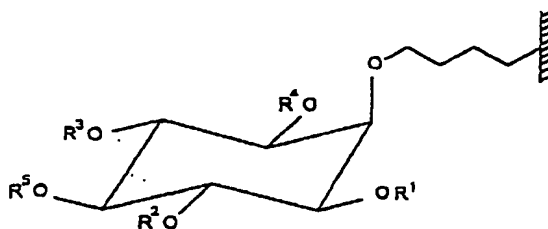


FIG. 4

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.